

HQ



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 9/18, 9/16, 9/20 A61K 31/34		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/05774 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. April 1992 (16.04.92)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE91/00791 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Oktober 1991 (07.10.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 31 881.8 8. Oktober 1990 (08.10.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Mittelstr. 11-13, D-4019 Monheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : MÜNCH, Ulrich [DE/ DE]; Am Wald 34, D-4019 Monheim (DE). MIKA, Hans-Jürgen [DE/DE]; Am Rehsprung 20, D-5300 Bonn 3 (DE). EMSCHERMANN, Bernhard [DE/DE]; Am Mönchgraben 86, D-4000 Düsseldorf 13 (DE). SCHMIDT, Rainer [DE/DE]; Quettinger Str. 63, D- 5090 Leverkusen 3 (DE). SCZEPANIK, Bernhard [DE/ DE]; Eulenweg 16, D-5653 Leichlingen (DE).		(74) Anwälte: VON FÜNER, Alexander usw. ; Marienhilfplatz 2 & 3, D-8000 München 90 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (euro- päisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Pa- tent), NL (europäisches Patent), PL, SE (europäisches Patent), SU*, US. Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelas- senen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderun- gen eintreffen.	
(54) Title: ORALLY ADMINISTERED SOLVENT-FREE PHARMACEUTICAL PREPARATION WITH DELAYED AC- TIVE-SUBSTANCE RELEASE, AND A METHOD OF PREPARING THE PREPARATION (54) Bezeichnung: LÖSUNGSMITTELFREIE, ORAL ZU VERABREICHENDE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG MIT VERZÖGERTER WIRKSTOFFFREISETZUNG UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTEL- LUNG (57) Abstract <p>The pharmaceutical preparation disclosed comprises a solvent-free chilled-melt granular material containing at least one fusible active ingredient and at least one fusible auxiliary. The preparation can be used for all the forms of medication claimed and in the therapy of illnesses.</p> (57) Zusammenfassung <p>Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, die aus einem lösungsmittel-freien, erkalteten Schmelzgranulat, mindestens einen schmelzbaren Wirkstoff und mindestens einen schmelzbaren Hilfsstoff enthaltend, besteht. Die pharmazeutische Zubereitung ist für alle beanspruchten Arzneiformen und zur Therapie von Krankheiten anwendbar.</p>			

* Siehe Rückseite

+ BESTIMMUNGEN DER "SU"

Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU ⁺	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Beschreibung

5 Lösungsmittelfreie, oral zu verabreichende pharmazeutische
Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und Verfahren
zu deren Herstellung.

10 Die Erfindung betrifft eine lösungsmittelfreie, oral zu verab-
reichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter
Wirkstofffreisetzung und Verfahren zu deren Herstellung, bei
denen auf die Verwendung von Lösungsmitteln verzichtet wird.

15 In der pharmazeutischen Technologie sind eine Vielzahl von
Möglichkeiten zur Herstellung von oralen Retardarzneiformen
bekannt. Unterschiedliche galenische Prinzipien finden dabei
Anwendung. Der Wirkstoff kann modifiziert werden oder Diffusi-
onsbarrieren können errichtet werden. Insbesondere das letzt-
20 genannte Prinzip findet in der gängigen Praxis häufige Anwen-
dung. So wird der Wirkstoff mit Polymersystemen umhüllt oder
der Arzneistoff wird in Matrixsysteme eingebunden, aus denen
er dann verzögert freigesetzt wird. Hierbei wird vornehmlich
mit organischen Lösungsmitteln gearbeitet.

25 Als gängige Lösungsmittel werden beispielsweise chlorierte
Kohlenwasserstoffe, insbesondere Methylenchlorid, Aceton oder
Alkohol eingesetzt.

30 Sie werden benötigt, um den jeweils eingesetzten retar-
dierenden matrixbildenden Hilfsstoff zu lösen und den Wirk-
stoff sowie die übrigen Hilfsstoffe damit zu überziehen oder
zu verkleben. Weiterhin dienen sie als Feuchtmittel zum Granu-
lieren.

35 Während bisher bei der Entwicklung von Retardpräparaten das
Erreichen verschieden r Zielsetzungen im Vordergrund stand,
nämlich u.a.

- Aufrechterhaltung therapeutischer Plasmakonzentrationen unter Vermeidung von Wirkungsschwankungen über längere Zeit;
- 5 - Vermeidung von zu hohen Plasmakonzentrationsspitzen um unerwünschte Wirkungen zu reduzieren;
- Verlängerung des Dosierungsintervalles zur Erreichung ei-
- 10 ner verbesserten Patienten-Compliance,

richtet sich nunmehr das Interesse darauf, Retardpräparate ohne Verwendung von Lösungsmitteln unter Erreichen der oben genannten Zielsetzungen herstellen zu können.

15

Auf Grund veränderten Umweltbewußtseins besteht jetzt ein Bedarf, Retardarzneiformen ohne Verwendung von Lösungsmitteln herstellen zu können. Behördliche Auflagen zur Entsorgung der verwendeten Lösungsmittel und insbesondere die Vermeidung

20 toxikologischen Risikos von in den Arzneiformulierungen enthaltenen Lösemittelrestmengen, z.B. chlorierte Kohlenwasserstoffe, zwingen zum Verzicht der Verwendung von Lösungsmitteln bei der Herstellung von Retardarzneiformen.

25 Weiterhin hat sich inzwischen ergeben, daß innerhalb der Kategorie "orale Retardarzneiformen" multiple Arzneiformen (Multiple Unit Dosage Forms) im Vergleich zu monolithischen Arzneiformen (Single Units) Vorteile aufweisen. Insbesondere aus biopharmazeutischer Sicht sind Multiple Unit Dosage Forms

30 Single Units vorzuziehen. Multiple Unit-Präparate weisen beispielsweise kürzere Magenpassagezeiten auf und ermöglichen eine rasche und gleichförmige Verteilung der definierten Untereinheiten über den gesamten Gastrointestinaltrakt. Dadurch können lokale Irritationen durch hohe Arzneistoffkonzentrationen vermieden werden. Gleichzeitig wird die Gefahr eines "dose

35 dumping" verringert.

Die Schwankungen der AUC-Werte und die Streuungen der relevanten Zielgrößen lag time, C_{\max} und t_{\max} sind geringer.

5 Allerdings ist die Herstellung multipler Retardarzneiformen nach den bisherigen Herstellmethoden unter Verwendung von Lösungsmitteln noch immer mit Risiken der ordnungsgemäßen pharmazeutischen Qualität der Zubereitungen behaftet. Die Reproduzierbarkeit guter pharmazeutischer Qualität innerhalb einer
10 Charge (Chargenhomogenität) sowie von Charge zu Charge (Chargenkonformität) ist nicht immer gewährleistet, (H. Blume, Biopharmaz. Aspekte von Multiple Unit Dosage Forms, 1988)

15 Obwohl bereits eine ganze Reihe von Arzneiformen für die Langzeitabgabe von Wirkstoffen bekannt ist, besteht noch weiterhin ein Bedürfnis nach verbesserten Arzneiformen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter
20 Wirkstofffreisetzung ohne darin enthaltene Lösungsmittelrestmengen zur Verfügung zu stellen, die sowohl zu multiplen Arzneiformen (Multiple Unit Dosage Forms) als auch zu monolithischen Arzneiformen (Single Units) weiterverarbeitet werden kann. Weiterhin ist es Aufgabe der Erfindung, Verfahren zur
25 Herstellung einer derartigen pharmazeutischen Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zur Verfügung zu stellen, die die Verwendung von Lösungsmitteln ausschließen.

30 Gleichzeitig sollen unter Aufrechterhaltung guter pharmazeutischer Qualität die Menge des eingesetzten Wirkstoffes in weiten Grenzen variiert werden können und die Freisetzung des Wirkstoffes gezielt steuerbar sein.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß die pharmazeutische Zubereitung frei von Lösungsmitteln ist und aus einer erkalteten, granulierten Schmelze, mindestens einen geschmolzenen Wirkstoff und mindestens einen Hilfsstoff enthaltend, besteht.

Der geschmolzene Wirkstoff dient als Lösungsmittel für mindestens einen zu lösenden, die Retardierung bewirkenden Hilfsstoff. Insoweit ist die Wirkstoffschmelze das Lösungsmittel für den Hilfsstoff. Beide zusammen ermöglichen die Feuchtgranulation zur Ausbildung einer Retardmatrix.

Bei der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung können alle pharmakologisch aktiven Stoffe als Wirkstoffe Verwendung finden, die sich in der Schmelze nicht zersetzen und die Hilfsstoffe ganz oder teilweise lösen.

Als Arzneiformen kommen feste Darreichungsformen wie Tabletten, Pellets, Kapseln, Granula und Dragees in Betracht. In hervorragender Weise sind Pellets und zu schnell zerfallenden Tabletten gepreßte Granula geeignet. Diese Formen unterliegen einer reproduzierbaren Bewegungskinetik im Magen-Darm-Kanal. Die Transitzeit vom Verlassen des Magens bis zum Erreichen des Colons ist gut vorhersehbar und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (S.S. Davis et al., Int. J. Pharmaceutics, 21, 331 - 340 (1984)). Sie beträgt typisch 3 - 4 Std. (J.C. Hardy, J. Nucl. Med., 25, 59 (1984)).

Arzneiformen der erfindungsgemäßen Zubereitung zeichnen sich dadurch aus, daß sie in einfacher, dem Fachmann bekannter Weise den jeweiligen Erfordernissen der Wirkstofffreisetzung angepaßt werden können.

Nach einer Ausbildung der Erfindung ist der Wirkstoff Isosorbiddinitrat.

Nach einer weiteren Ausbildung ist der Wirkstoff Isosorbid-5-mononitrat (5-ISM).

Als Matrixbildende Hilfsstoffe werden bevorzugt Thermoplaste verwendet.

5 Vorteilhafterweise sind die eingesetzten Hilfsstoffe eine Kombination aus Polyvinylacetat und hochdispersem Silicium-dioxid (Aerosil®).

Die Arzneiform ist eine Tablette, ein Pellet, eine Kapsel oder ein Dragee.

10

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung kann hergestellt werden, indem eine Mischung, bestehend aus mindestens einem Wirkstoff und mindestens einem Hilfsstoff geschmolzen wird, bis zum Entstehen einer homogenen, gleichmäßig durch-

15

feuchteten Masse geknetet und anschließend granuliert wird. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung kann auch durch das Verfahren der Schmelzextrusion hergestellt werden.

20

Im folgenden wird die Erfindung näher beschrieben.

25

Durch Veränderung der Mengenverhältnisse von eingesetztem Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch und Hilfsstoff bzw. Hilfsstoffen oder Variation des Verhältnisses von Masse zur Oberfläche der Formlinge können die Eigenschaften der pharmazeutischen Zubereitung bestimmt werden.

30

Die Verwendung von wasserunlöslichen Stoffen wie Talkum oder hochdispersem Siliciumdioxid in Verbindung mit dem wasserunlöslichen Matrixbilder, beispielsweise Polyvinylacetat (PVA) führt zu einem stabilen Matrixskelett.

35

Das Skelett sorgt für Strukturstabilität und hält die Poren des Schwammes offen. Die Klebrigkeit ist herabgesetzt.

Zuschläge wasserlöslicher Stoffe wie Lactose erhöhen die Porosität und somit die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes. Talkum als mechanisches Hindernis verlängert die Diffusi-

onswege und führt zu einer Verlangsamung der Wirkstoff-freisetzung.

5 In der Wärme ist die aus geschmolzenem Wirkstoff und darin gelösten Hilfsstoffen bestehende Masse knet- und verformbar, so daß eine völlig homogene Mischung bzw. "Befeuchtung" erreicht werden kann. Bei tiefer Temperatur, insbesondere bei Körpertemperatur ist dennoch völlige Stabilität der Struktur gegeben. Diese Stabilität bleibt auch in Gegenwart von Wasser bzw.
10 simulierten Verdauungssäften erhalten.

Aufgrund des bei hoher Temperatur vorhandenen thermoplastischen Verhaltens kann zur Herstellung der Mischung das Verfahren der Schmelzextrusion genutzt werden.

15

Ausführungsbeispiel 1

2,5 g einer ISDN/Lactose-Mischung, bestehend aus 40 % ISDN und 60 % Lactose wurden mit 0,7 g abgesiebttem Feinanteil Polyvinylacetat (Handelstyp Vinapas B 5 spezial) und 0,6 g hochdispersem Siliciumdioxid (Aerosil 200[®]) trocken gemischt, durch ein Teesieb gesiebt, in einer Reibschale in einem Trockenschrank von ca. 80°C erwärmt und mit dem Pistill geknetet, bis eine homogene, gleichmäßig durchfeuchtete zähe Masse
20 entstanden war. Während des Abkühlens wurde eine Spur ISDN/Lactose-Mischung 40/60 zur Impfung darüber gestreut und mit dem Pistill geknetet. Die Kristallisation beim Kneten führte in kurzer Zeit zu einem recht festen Material, das allmählich weiter aushärtete. Es verhielt sich etwas plastisch, brach aber auch leicht. Kleine Stücke wurden auf einer
25 beheizten Metallplatte bei 40 bis 50°C zu dünnen Strängen ausgerollt und nach dem Erkalten in kleine Stücke geschnitten. Am nächsten Tag wurden die Stücke durch ein 1-mm-Sieb gegeben. Der Feinanteil wurde mit dem Teesieb abgesiebt.

35

Tabelle 1

5 Tabelle 1 zeigt die in-vitro-Wirkstofffreisetzung unverpreßter Formlinge bei pH 1,2 und einer konstanten Temperatur von 37°C ± 1°C in Abhängigkeit von der Zeit, entsprechend Rührflügelmethode nach europäischem Arzneibuch (Ph. Eur.).

10 Als Prüfflüssigkeit wurden 800 ml künstlicher Magensaft pH 1,2, hergestellt aus 2 g NaCl mit 0,1 n HCl ad 1 l, verwendet. Die Rührgeschwindigkeit betrug 120 Upm.

Ergebnisse:

In vitro-Prüfung der unverpreßten Formlinge auf Freisetzung:

15	Zeit	Wirkstoff unverpreßt (Prozent des Gesamtgehaltes)
	nach 1 h	34,9 %
20	nach 2 h	50,1 %
	nach 4 h	68,2 %
	nach 6 h	78,6 %

25 Diese Freisetzungsergebnisse zeigen die Eignung der Formlinge zur Verarbeitung zu Multiple Unit Dosage Forms, z.B. Kapseln.

Ausführungsbeispiel 2

30 Herstellung von Pellets und Verarbeitung zu schnell zerfallenden Tabletten.

35 2,5 g einer ISDN/Lactose-Mischung, bestehend aus 40 % ISDN und 60 % Lactose wurden mit 0,7 g abgeseibtem Feinanteil Polyvinylacetat (Handelstyp Vinapas B 5 spezial) und 0,6 g hochdispersem Siliciumdioxid (Aerosil 200®) trocken gemischt, durch ein Teesieb gesiebt in einer Reibschale in einem Trockenschrank von ca. 80°C erwärmt und mit dem Pistill gknetet, bis eine homogene, gleichmäßig durchfeuchtete, zähe Masse

entstanden war. Während des Abkühlens wurde eine Spur
ISDN/Lactose-Mischung 40/60 zur Impfung darüber gestreut und
mit dem Pistill geknetet. Die Kristallisation beim Kneten
führte in kurzer Zeit zu einem recht festen Material, das
5 allmählich weiter aushärtete. Es verhielt sich etwas pla-
stisch, brach aber auch leicht. Kleine Stücke wurden auf einer
beheizten Metallplatte bei 40 bis 50°C zu dünnen Strängen aus-
gerollt, nach dem Erkalten in kleine Stücke geschnitten und
durch ein 1 mm Sieb gegeben. Den Pellets wurden weitere zur
10 Tablettierung übliche Zuschläge zugemischt. Anschließend wurde
mit einem Preßdruck von 2 t tablettiert.

Tabelle 2

15 Tabelle 2 zeigt die in-vitro-Wirkstofffreisetzung von Tablet-
ten bei pH 1,2 und einer konstanten Temperatur von 37°C ± 1 °C
in Abhängigkeit von der Zeit, entsprechend Rührflügelmethode
nach europäischem Arzneibuch (Ph. Eur.).

20 Als Prüf Flüssigkeit wurden 800 ml künstlicher Magensaft
pH 1,2, hergestellt aus 2 g NaCl mit 0,1 n HCl ad 1 l,
verwendet. Die Rührgeschwindigkeit betrug 120 Upm.

Ergebnisse:

25 In vitro-Prüfung der Tabletten auf Freisetzung:

	Zeit	Wirkstoff freigesetzt (Prozent des Gesamtgehaltes)
30	nach 1 h	35,8 %
	nach 2 h	51,0 %
	nach 4 h	69,1 %
	nach 6 h	80,0 %

Ausführungsbeispiel 3

5 Herstellung der lösungsmittelfreien pharmazeutischen Zubereitung nach dem Schmelzextrusionsverfahren und Verarbeitung zu Matrixtabletten.

10 2,5 kg ISDN/Lactose-Mischung, in der Zusammensetzung 40 % ISDN und 60 % Lactose, wurden mit abgeseibtem Feinanteil 2,75 kg Talkum, 0,11 kg Magnesiumstearat, 6,35 kg Lactose, 0,75 kg Polyvinylacetat und 0,025 kg Eisenoxid gemischt und nochmals durch ein Sieb 3 mm gesiebt. Die Mischung wurde anschließend in einen Doppelschneckschmelzextruder verbracht, in dem sie unter Wärmeeinwirkung in Zonen steigender Temperatur von 60°C bis 100°C zu einer homogenen, gleichmäßig durchfeuchteten zähen Masse geknetet wurde. Der ausgeworfene, abgekühlte Strang wurde zu dünnen Schnitzeln verarbeitet. Diese wurden durch einen Frewitt-Sieb 1,25 mm gesiebt. Das erhaltene Granulat wurde unter einem Preßdruck von 2 t zu Tabletten gepreßt.

Tabelle 3

25 Tabelle 3 zeigt die in-vitro-Wirkstofffreisetzung gemäß Ausführungsbeispiel 3 hergestellten Tabletten bei pH 1,2 und einer konstanten Temperatur von 37 °C ± 1 °C in Abhängigkeit von der Zeit, entsprechend Apparat III der USP XX S. 959.

30 Als Prüf Flüssigkeit wurden 800 ml künstlicher Magensaft pH 1,2, hergestellt aus 2 g NaCl mit 0,1 n HCl ad 1 l, verwendet. Die Hubfrequenz des Apparates III betrug 30/sec.

Ergebnisse:

In-vitro-Prüfung des zu Tabletten gepreßten Granulates:

5	Zeit	Wirkstoff freigesetzt (Prozent des Gesamtgehaltes)
	nach 2 h	46,0
	nach 4 h	64,2
10	nach 6 h	77,2

Patentansprüche

5

- 10 1) Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung aus einem lösungsmittelfreien, erkalteten Schmelzgranulat, mindestens einen schmelzbaren Wirkstoff und mindestens einen schmelzbaren Hilfsstoff enthaltend, besteht.
- 15 2) Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der erkaltete geschmolzene Wirkstoff Isosorbiddinitrat ist.
- 20 3) Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der erkaltete geschmolzene Wirkstoff Isosorbid-5-mononitrat (5-ISM) ist.
- 25 4) Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Matrixbildende Hilfsstoff ein Thermoplast ist.
- 30 5) Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Ansprüchen 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Hilfsstoffe Polyvinylacetat und/oder hochdisperses Siliciumdioxid sind.
- 35 6) Oral zu verabreichende pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Ansprüchen 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform eine Tablett, Pellet, Kapsel oder Dragee ist.

- 5 7) Verfahren zur Herstellung einer oral zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Ansprüchen 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung bestehend aus mindestens einem schmelzbaren Wirkstoff und mindestens einem Hilfsstoff geschmolzen wird, bis zum Entstehen einer homogenen, gleichmäßig durchfeuchteten Masse geknetet wird und anschließend granuliert wird.
- 10 8) Verfahren zur Herstellung einer oral zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Ansprüchen 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung bestehend aus mindestens einem schmelzbaren Wirkstoff und mindestens einem Hilfsstoff der Schmelzextrusion unterworfen wird und anschließend granuliert wird.
- 15 9) Verfahren zur Herstellung einer oral zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, Isosorbiddinitrat enthaltend, nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung, bestehend aus Isosorbiddinitrat und Polyvinylacetat sowie weiteren üblichen Hilfsstoffen in einem Temperaturbereich von 60°C bis 110°C schmelzextrudiert wird und anschließend granuliert wird.
- 20 10) Verfahren zur Herstellung einer oral zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, Isosorbid-5-mononitrat (5-ISM) enthaltend, nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung bestehend aus Isosorbid-5-mononitrat und Polyvinylacetat sowie weiteren üblichen Hilfsstoffen in einem Temperaturbereich von 60°C bis 110°C schmelzextrudiert wird und anschließend granuliert wird.
- 25 30 35

- 11) Darreichungsform zur oralen Verabreichung mit verzögerter Wirkstofffreigabe, dadurch gekennzeichnet, daß sie nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 7-10 hergestellt wurde.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE91/00791

I. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁵ : A61K 9/18; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 31/34		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched *		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁵	A61K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE Vol. 33, No.12, 1971, AULENDORF pages 903-913; RITSCHER W. A. ET AL: "VERFAHRENSLEHRE UND MECHANISCHE VERFAHRENSTECHNIK FUR DIE FABRIKATION VON ARZNEIMITTELN"	1,4,8,11
Y	see page 910-911, paragraph 2.3.2.5	2-8
X	EP, A, 0 263 083 (VALDUCCI ROBERTO) 6 April 1988, see column 4, example 2	1,4,6
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol.101, No.1, 2 July 1984, Columbus, Ohio, US; abstract No. 60197H, WAECHTER, W. ET AL: 'Rational use of DSC in Pharmaceutical quality Control as illustrated by Isosorbide Dinitrate' page 314 ; column 1; see abstract	2,3
Y	EP, A, 0 337 256 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 18 October 1989, see page 2, lines 1-2 see page 4; example 10 see claims 2,3	5,6,8
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
10 January 1992 (10.01.92)	12 February 1992 (12.02.92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
Y	FR, A, 2 140 131 (BOEHRIGER MANNHEIM) 12 January 1973, see page 2, lines 12-22 see page 3, lines 6-13 see page 4; examples 2,2C	2,4,6,7
A	US, A, 3 308 217 (LOWY L. ET AL) 7 March 1967, see column 3, lines 11-26 see column 4, lines 39-57	1,4

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. DE 9100791
SA 52333**


This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 10/01/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0263083	06-04-88	AU-B- 602931	01-11-90
		AU-A- 8025987	21-04-88
		WO-A- 8802253	07-04-88
		JP-T- 1500998	06-04-89
EP-A-0337256	18-10-89	DE-A- 3812567	26-10-89
		JP-A- 1305955	11-12-89
		US-A- 4957681	18-09-90
FR-A-2140131	12-01-73	AT-B- 320157	27-01-75
		CH-A- 574245	15-04-76
		DE-A, B 2127683	02-08-73
		GB-A- 1341515	25-12-73
		NL-A- 7207481	06-12-72
		SE-C- 386074	11-11-76
US-A-3308217		None	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 91/00791

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61K9/18;	A61K9/16;	A61K9/20; A61K31/34
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	PHARMAZEUTISCHE INDUSTRIE Bd. 33, Nr. 12, 1971, AULENDORF Seiten 903 - 913; RITSCHEL W. A. ET AL: 'VERFAHRENSLEHRE UND MECHANISCHE VERFAHRENSTECHNIK FÜR DIE FABRIKATION VON ARZNEIMITTELN'	1, 4, 8, 11
Y	siehe Seite 910-911, Absatz 2.3.2.5.	2-8
X	EP,A,0 263 083 (VALDUCCI ROBERTO) 6. April 1988 siehe Spalte 4; Beispiel 2 --- -/-	1, 4, 6
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" Situiertes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausarbeitung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHENICUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
10. JANUAR 1992		12. 02. 92
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Repräsentanten
EUR PAISCHES PATENTAMT		BOULOIS D. 

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 1, 2. Juli 1984, Columbus, Ohio, US; abstract no. 60197H, WAECHTER, W. ET AL: 'Rational use of DSC in Pharmaceutical quality Control as illustrated by Isosorbide Dinitrate' Seite 314 ; Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung	2,3
Y	EP,A,0 337 256 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 18. Oktober 1989 siehe Seite 2, Zeile 1 - Zeile 2 siehe Seite 4; Beispiel 10 siehe Ansprüche 2,3	5,6,8
Y	FR,A,2 140 131 (BOEHRIGER MANNHEIM) 12. Januar 1973 siehe Seite 2, Zeile 12 - Zeile 22 siehe Seite 3, Zeile 6 - Zeile 13 siehe Seite 4; Beispiele 2,2C	2,4,6,7
A	US,A,3 308 217 (LOWY L. ET AL) 7. März 1967 siehe Spalte 3, Zeile 11 - Zeile 26 siehe Spalte 4, Zeile 39 - Zeile 57	1,4

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9100791
SA 52333

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 10/01/92.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

10/01/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0263083	06-04-88	AU-B- 602931	01-11-90
		AU-A- 8025987	21-04-88
		WO-A- 8802253	07-04-88
		JP-T- 1500998	06-04-89
EP-A-0337256	18-10-89	DE-A- 3812567	26-10-89
		JP-A- 1305955	11-12-89
		US-A- 4957681	18-09-90
FR-A-2140131	12-01-73	AT-B- 320157	27-01-75
		CH-A- 574245	15-04-76
		DE-A, B 2127683	02-08-73
		GB-A- 1341515	25-12-73
		NL-A- 7207481	06-12-72
		SE-C- 386074	11-11-76
US-A-3308217		Keine	

EPO FORM P473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)
